

ATP infusions in palliative home care

Citation for published version (APA):

Beijer- van Eck, S. (2009). ATP infusions in palliative home care. Maastricht: Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2009

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Dit proefschrift gaat over de toepassing van ATP infusen in de palliatieve thuiszorg. De palliatieve fase begint op het moment dat genezing van kanker niet of niet langer mogelijk is. Het doel van de palliatieve behandeling is het verlichten van symptomen en het bereiken van de best mogelijke kwaliteit van leven voor zowel de patiënt als voor diens naasten. Klachten zoals pijn, vermoeidheid, benauwdheid, slechte eetlust, ongewenst gewichtsverlies en lichamelijke beperkingen zijn aspecten die de kwaliteit van leven van patiënten met een preterminale vorm van kanker en hun naasten ernstig belemmeren.

Om een zo goed mogelijke kwaliteit van leven te kunnen bereiken is het van belang te achterhalen welke klachten hierop het meest van invloed zijn. Dit was de aanleiding voor het huidige onderzoek, dat is beschreven in **hoofdstuk 2**. Centraal hierin stond de vraag welke factoren de algemene kwaliteit van leven bij patiënten met kanker in een preterminaal stadium bepalen. Aan de hand van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kwaliteit van leven vragenlijst (QLQ-C30) werden diverse aspecten van kwaliteit van leven zoals fysiek functioneren, emotioneel functioneren, sociaal functioneren en diverse symptomen zoals vermoeidheid, pijn, slechte eetlust en benauwdheid bij 98 patiënten met kanker in een preterminaal stadium nagevraagd. De resultaten van zowel de univariate als de multivariate analyse laten zien dat in deze groep van patiënten met kanker in een preterminaal stadium, vermoeidheid de meeste invloed heeft op de door de patiënt ervaren algemene kwaliteit van leven. Dit resultaat benadrukt de noodzaak van het ontwikkelen van behandelingsvormen om vermoeidheid te verminderen.

Tot op heden zijn er echter weinig behandelingsmogelijkheden om vermoeidheid of andere klachten zoals verlies in gewicht en conditie tegen te gaan of te verlichten. Een eerdere gerandomiseerde klinische trial bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom in een vergevorderd stadium liet zien dat ATP-infusen een gunstige invloed hebben op o.a. vermoeidheid, voedingstoestand, kwaliteit van leven en overleving. Gebaseerd op deze gunstige resultaten is het doel van de huidige studie het onderzoeken van de effecten van ATP infusen op vermoeidheid, lichamelijke beperkingen, kwaliteit van leven, voedingstoestand en overleving bij patiënten met kanker in een preterminaal stadium. Gebaseerd op het gunstige veiligheidsprofiel van ATP en om de belasting voor de patiënt te verminderen is een protocol voor ATP toediening thuis ontwikkeld en geïmplementeerd. In de huidige studie worden de veiligheid en logistieke aspecten van ATP infusen thuis, evenals de acceptatie door de patiënt, geëvalueerd.

Hoofdstuk 3 geeft een beschrijving van de opzet van deze studie. Voor deze studie kwamen patiënten in aanmerking met kanker in een preterminaal stadium waarvoor geen curatieve behandelingsmogelijkheden meer voorhanden waren, met een geschatte levensverwachting van maximaal 6 maanden, een World Health Organisation (WHO) performance status 1 of 2 (WHO 1: beperkt in het doen van zware lichamelijke activiteiten maar wel in staat om lichte activiteiten uit te voeren en niet bedlegerig; WHO 2: niet meer dan 50% bedlegerig en in staat om zichzelf te verzorgen, niet in staat tot het doen van enige werkzaamheden) en tenminste één van de volgende klachten: vermoeidheid, slechte eetlust of meer dan 5% gewichtsverlies in de laatste 6 maanden. Oncologen en longartsen van 5 ziekenhuizen en 50 huisartsen in Zuid Nederland participeerden in de werving van patiënten. Geïnccludeerde patiënten werden na stratificatie voor regio, tumor type en gewichtsverlies ($\leq 5\%$ vs. $> 5\%$ in de afgelopen 6 maanden) volgens toeval toegewezen (gerandomiseerd) aan de interventie of de controle groep. De interventiegroep kreeg de gebruikelijke palliatieve zorg en gedurende 8 weken éénmaal per week een ATP-infuus van 8 tot 10 uur (maximale dosis 50 $\mu\text{g/kg.min}$). Het eerste of de eerste 2 infusen werden toegediend op het dagcentrum van de participerende ziekenhuizen. Alle vervolg infusen werden thuis toegediend door een ervaren verpleegkundige van de infuusdienst van de thuiszorg of van het ziekenhuis. De controlegroep kreeg de gebruikelijke palliatieve zorg maar geen ATP. Patiënten in beide groepen ontvingen bovendien gestandaardiseerde voedingsadviezen door een diëtist. Kwaliteit van leven, vermoeidheid, lichamelijke beperkingen, voedingsinname, spierkracht en diverse antropometrische parameters werden iedere 2 weken gemeten tot 8 weken na de start van de studie. Vanaf april 2002 tot oktober 2006 zijn in totaal 100 patiënten geïnccludeerd waarvan 51 patiënten at random zijn toegewezen aan de ATP groep en 49 aan de controlegroep. Eén patiënt moest worden uitgesloten en 16 patiënten zijn uitgevallen door snelle achteruitgang of overlijden (7 patiënten in de ATP groep; 9 patiënten in de controle groep). Dit resulteerde in 83 patiënten waarvan één follow-up meting beschikbaar was. Zevenenvijftig patiënten hebben de 8 weken durende studie afgemaakt. De studiepopulatie was gemiddeld 66,4 jaar en bestond voor 66% uit mannen. De meest voorkomende vorm van kanker was longkanker (45%), gevolgd door dikke darm kanker (13%). Zeventig procent van de patiënten had een WHO performance status 1 en 30% een WHO performance status 2. Helaas bestonden er, ondanks randomisatie, een aantal verschillen tussen de controle en de ATP groep. Patiënten in de ATP groep hadden bij de baseline meting een slechtere performance score, een lagere energie inname, vaker oedeem en/of ascites, en meer ATP-patiënten hadden $\geq 10\%$ gewichtsverlies. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de ATP-groep bij het begin van de studie in een slechtere toestand verkeerde dan de controlegroep.

Om patiënten met kanker in een preterminaal stadium zo min mogelijk te belasten is het belangrijk palliatieve zorg zoveel mogelijk in de thuissituatie te geven. Om deze reden is er in de huidige studie voor gekozen om het eerste of de eerste twee infusen via het dagcentrum van de deelnemende ziekenhuizen te geven en alle vervolginfusen thuis.

Hoofdstuk 4 beschrijft de bijwerkingen van ATP infusen in deze patiëntenpopulatie. Bijwerkingen werden systematisch geregistreerd tijdens en na ieder infuus aan de hand van de National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria. Door ernstige verslechtering zijn van de 51 patiënten die werden gerandomiseerd voor de interventiegroep 3 patiënten niet gestart met ATP en 18 patiënten voortijdig gestopt. De overgebleven 48 patiënten hebben in totaal 266 infusen gekregen binnen de 8 weken durende studie periode. Vijftien patiënten (31%) kregen 1-3 infusen, 9 patiënten (19%) kregen 4-7 infusen en 24 patiënten (50%) kregen alle 8 infusen. Van deze 24 patiënten besloten 12 patiënten om met de ATP infusen door te gaan. Elf (4%) van de 266 infusen konden worden gegeven in een dosering van 20 µg/kg.min, 85 infusen (32%) in een dosering van 25-40 µg/kg.min, en 170 (64%) in de hoogste dosering van 45-50 µg/kg.min. Van de 266 infusen waren 167 infusen (63%) zonder bijwerkingen. De meest frequent voorkomende bijwerkingen waren benauwdheid, druk of pijn op de borst en behoefte om diep adem te halen. Deze bijwerkingen waren over het algemeen mild en verdwenen binnen enkele minuten na het verlagen van de infuussnelheid. Patiënten met hartproblemen bleken een lagere dosis ATP te verdragen en hadden meer last van bijwerkingen. Op basis van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat thuistoediening van ATP infusen in een dosering tot 50 µg/kg.min bij patiënten met kanker in een preterminaal stadium veilig mogelijk is mits aan een aantal voorwaarden wordt voldaan:

- i. Uitsluiten van patiënten met bepaalde hartaandoeningen zoals symptomatische angina pectoris.
- ii. Toedienen van het eerste ATP infuus in het ziekenhuis.
- iii. Direct verlagen van de infuussnelheid wanneer er bijwerkingen optreden en deze lagere dosis in volgende infusen als maximum dosis hanteren.
- iv. Alert blijven op het terugkeren van bijwerkingen tijdens vervolginfusen.

Naast de veiligheid is het belangrijk de logistieke aspecten en de acceptatie door de patiënt van toediening van ATP infusen thuis te evalueren. Deze evaluatie is beschreven in **hoofdstuk 5**. Het verloop van de infusen werd op een gestandaardiseerde wijze geregistreerd evenals alle afwijkingen op het protocol. Voor het verzamelen van ervaringen van patiënten zijn na het 4^e en 8^e infuus gestructureerde interviews afgenomen. Over het algemeen was het mogelijk de ATP infusen volgens protocol toe te dienen. De gemiddelde duur van de infusen was iets langer dan 8 uur, de benodigde tijd om op te klimmen tot de maximaal getolereerde dosis was minder dan 45 minuten bij 85% van de infusen en er waren slechts drie infusen die een week moesten worden uitgesteld. De meerderheid van

de patiënten vond het niet belastend om ATP infusen toegediend te krijgen en zij vonden de voordelen opwegen tegen de nadelen. Geen enkele patiënt was angstig tijdens de ATP toediening thuis. Een knelpunt in de toediening van ATP thuis was het aanleggen van het intraveneus infuus, mogelijk door de vele chemotherapie die onze studiepopulatie heeft gehad. Deze resultaten laten zien dat thuistoediening van ATP infusen haalbaar is (met als aandachtspunt het aanleggen van een intraveneus infuus) en dat de acceptatie door patiënten goed is.

In **hoofdstuk 6** worden de effecten van ATP op de voedingstoestand en overleving beschreven. Parameters voor de voedingstoestand zijn iedere 2 weken gemeten tot 8 weken na de start van de studie en geanalyseerd op basis van analyses voor herhaalde metingen. Voor de analyse van de overleving is gebruik gemaakt van Cox proportional Hazard modellen waarbij gekeken is naar de korte termijn overleving (0-8 weken) en naar de lange termijn overleving (0-6 maanden). Uit de resultaten bleek dat ATP een gunstig effect had op de dikte van de triceps huidplooï (verschil tussen de twee groepen per 8 weken: 1.76 mm, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0.48 - 3.12 mm; $p=0.009$) en de korte termijn overleving (0-8 weken, HR: 0.40, 95% CI: 0.17 - 0.95; $p=0.037$). Bij patiënten met longkanker en patiënten met minder dan 5% gewichtsverlies in de afgelopen 6 maanden werd ook een gunstig effect van ATP gezien in de periode 0-6 maanden (patiënten met stabiel gewicht: HR: 0.40, 95% BI: 0.19 - 0.83; $p=0.014$; patiënten met longkanker: HR: 0.35, 95% BI: 0.14 - 0.88; $p=0.025$). Hoewel deze resultaten met enige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd, is dit effect opmerkelijk omdat onze studiepopulatie bestond uit patiënten met een geschatte levensverwachting van minder dan 6 maanden, die allen niet meer reageerden op levensverlengende behandeling. Deze bevindingen moeten uiteraard door toekomstig onderzoek worden bevestigd. Gecombineerd met de resultaten van de eerdere studie bij patiënten met longkanker lijkt dit de theorie te ondersteunen dat ATP vooral een gunstig effect op de overleving kan hebben bij bepaalde vormen van kanker, en met name in een eerder ziektestadium.

Hoofdstuk 7 beschrijft de effecten van ATP op kwaliteit van leven, vermoeidheid, lichamelijke beperkingen en spierkracht in dezelfde studiepopulatie. Deze uitkomstmaten zijn iedere 2 weken gemeten tot 8 weken na de start van de studie. In tegenstelling tot de eerdere gerandomiseerde klinische trial met ATP lieten resultaten van de huidige studie voor het merendeel van de uitkomstmaten geen verschil zien tussen de ATP- en controlegroep, met uitzondering van de armspierkracht (biceps) die significant beter was in de controlegroep. In de subgroep van patiënten met longkanker werd een positief effect van ATP gezien op de beenspierkracht. Opmerkelijk was dat de kwaliteit van leven van patiënten in de controlegroep niet verslechterde, maar zelfs op een aantal punten significant verbeterde. Dit fenomeen kan mogelijk verklaard worden door 'response shift', waarmee wordt bedoeld dat patiënten in de loop van hun ziekte (met name als zij

in conditie achteruitgaan) hun oordeel over hun kwaliteit van leven in positieve zin aanpassen. Response shift kan echter niet de verschillen met de voorgaande studie verklaren. Deze verschillen worden mogelijk veroorzaakt door verschillen in de studiepopulatie, behandelingsschema en/of studie periode. Onze zeer heterogene studiepopulatie was bij het begin van de studie in een aanmerkelijk slechtere conditie dan de patiënten met longkanker in de voorgaande studie. Verder is in de huidige studie, gezien de korte levensverwachting van de patiënten, gekozen voor een kortere vervolgperiode (8 weken vs. 24 weken).

De algemene conclusies van dit proefschrift zijn:

- i. In deze populatie van patiënten met kanker in een preterminaal stadium heeft toediening van ATP infusen (max. 50 µg/kg.min) gedurende 8-10 uur over een periode van maximaal 8 weken geen effect op de kwaliteit van leven, lichamelijke beperkingen, vermoeidheid, voedingsinname en lichaamsgewicht, maar wel een gunstig effect op de vetmassa.
- ii. In deze populatie zien we een gunstig effect van ATP infusen op de overleving, met name bij patiënten met longkanker en patiënten met een stabiel gewicht. Deze bevinding zal echter in grotere, placebo-gecontroleerde studies moeten worden bevestigd alvorens hieruit definitieve conclusies kunnen worden getrokken.
- iii. Mits het eerste infuus wordt toegediend in het ziekenhuis, is het mogelijk om ATP infusen veilig thuis toe te dienen. Het merendeel van de infusen verloopt zonder bijwerkingen en als er bijwerkingen optreden, zijn deze mild en verdwijnen snel na het verlagen van de infuussnelheid. Gezien het lage aantal afwijkingen van het protocol en de goede acceptatie door patiënten lijkt het haalbaar om thuis ATP infusen toe te dienen. Een aandachtspunt hierbij is het aanleggen van het intraveneus infuus.